

多发性骨髓瘤未来发展方向及最新进展

Future Development Direction and the Latest Progress of Multiple Myeloma

吴英杰¹ 马红梅^{2*}

Yingjie Wu¹ Hongmei Ma^{2*}

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061002

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Cangzhou City People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061002, China

摘要: 多发性骨髓瘤(MM)是一种在骨髓中发生的浆细胞增生的恶性肿瘤,其特征是骨髓中恶性浆细胞(BM)的克隆增殖、溶骨性病变和免疫缺陷,与血液或尿液中的单克隆蛋白相关,占所有癌症的1%,约占所有血液系统恶性肿瘤的10%。尽管在过去的十年中,其总生存期逐步改善,但其特点仍然是复发、缓解持续时间逐步缩短和无治疗间隔。虽然这种疾病仍然无法治愈,但未来的前景是在所有可用药物中找到最佳的治疗组。

Abstract: Multiple myeloma (MM) is a malignant tumor with plasma cell proliferation that occurs in the bone marrow, characterized by clonal proliferation of malignant plasma cells (BM) in the bone marrow, osteolytic lesions, and immune deficiency. It is associated with monoclonal proteins in the blood or urine, accounting for 1% of all cancers and approximately 10% of all hematological malignancies. Although its overall survival has gradually improved over the past decade, it is still characterized by recurrence, gradually shortened remission duration, and no treatment interval. Although this disease is still incurable, the future prospects are to find the best treatment group among all available drugs.

关键词: 多发性骨髓瘤; 肾功能不全; 发病机制; 治疗

Keywords: multiple myeloma; renal insufficiency; pathogenesis; treatment

DOI: 10.12346/pmr.v5i3.8536

1 引言

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种骨髓中浆细胞克隆性扩增并导致单克隆蛋白产生和终末器官损伤的疾病。该疾病的特征是骨髓中恶性浆细胞的克隆性增殖。MM占所有恶性肿瘤的1%,约占所有血液系统恶性肿瘤的10%,并且在全世界的发病率一直在上升^[1]。在过去的几十年中,MM的发病率一直在惊人地增加,自1990年以来,全球发病率上升了126%,而全球死亡率上升了94%^[2]。

2 多发性骨髓瘤的临床特征

临床上常用“CRAB”来概括MM的症状,包括C:钙

升高;R:肾功能障碍;B:溶骨性破坏;A:贫血^[3]。根据梅奥诊所的说法,MM的症状包括恶心、呕吐、便秘、精神错乱、食欲不振、疲劳、疲倦感、频繁感染、下肢无力和过度口渴^[1]。其他体征和症状包括感染、出血、肾功能不全、骨骼损伤、骨折、贫血引起的疲劳以及免疫系统功能下降^[4]。在MM患者中经常看到由于局灶性溶骨性病变、全身性骨丢失或过度细胞因子产生导致的骨转换升高而导致的骨折。大多数病变位于脊柱、椎间盘、肋骨、颅骨或骨盆。而MM中的骨破坏是多因素的,由骨髓微环境中骨髓基质细胞和骨髓瘤肿瘤细胞的相互作用引起^[5]。MM的特征通常是骨形成和吸收之间失去同步,与破骨细胞过多和成骨细胞活性降低有关^[6]。

【作者简介】吴英杰(1998-),女,满族,中国河北唐山人,在读硕士,医师,从事内科学研究。

【通讯作者】马红梅(1968-),女,中国河北沧州人,本科,主任医师,从事血液学研究。

3 MM 的病因尚不清楚

风险因素包括男性、消防员职业、肥胖等^[7]，其发病机制复杂，异质性强，其发展是一个多步骤的过程。染色体易位、非整倍体、基因突变和表观遗传畸变在疾病的开始和发展中是必不可少的。MM 细胞与骨髓微环境的相关性与 MM 细胞的生存、进展、迁移和耐药有关^[8]。

3.1 染色体

染色体易位、非整倍体基因突变和表观遗传畸变在疾病的起始和进展中是必不可少的。双链 DNA 断裂并与基因组中的其他断裂融合，导致异常融合和染色体易位。涉及癌基因的易位可导致包括 MGUS、SMM 和 MM 在内的病理状态^[8]。染色体易位是类开关重组异常事件的结果，两个最常见的易位伴侣是 11q13，直接靶向并上调 cyclin D1 基因，其次是 4p16，后者同时靶向 FGFR3 和 MMSET 基因，并导致细胞周期蛋白 D2 失调^[9]。最常见和最具预后意义的易位，包括 t(4;14)/IGH-MMSET/FGF3, t(11;14)/IGH-CCND1, t(14;16)/IGH-MAF 和 t(14;20)/IGH-MAFB^[8]。另一个可能的驱动事件是非整倍体，包括亚二倍体，假二倍体，最常见的实体，超二倍体。克雷蒂安等人，通过单核苷酸多态性阵列进行基因组分析，在 61% 的患者中发现至少一种三体性，包括 9、15、19、5、3、11、7、21、18 或 17 号染色体三体。除 17、18 和 21 三体外，大多数三体性与生存期保护作用相关。与没有 3 号染色体三体性的患者相比，3 三体性患者的诊断和进展时间间隔显著延长。与缺乏这种三体的患者相比，21 三体的结果更差。此外，亚二倍体患者与更短的进展时间和更短的 OS 有关^[8,10,11]。

3.2 信号通路

MM 的基因改变与通路激活相关。核因子 κ B (NF- κ B) 通路和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路参与其中。① NF- κ B 通路是淋巴细胞发育的关键信号通路，淋巴系统恶性肿瘤往往与该通路的调控失调相关。NF- κ B 活性的增加可由基因突变引起，其诱导激酶 (NIK) 和上游受体 CD40 等阳性调控因子在 MM 中过度表达^[8]。② MAPK 通路是参与细胞增殖、生长、粘附和凋亡的许多生物学过程的基本中介。例如，t(4;14) 易位导致 FGFR3 过表达，进而刺激 RAS 突变，其通常以 NRAS 和 KRAS 为代表，与 MM 中该通路的异常有关。这些激活 MAPK 信号的突变已在侵袭性骨髓瘤病例中得到证实^[12]。

3.3 骨髓微环境

MM 细胞与骨髓 (BM) 微环境的相关性与 MM 的发病机制有关，促进信号通路的激活，参与 MM 细胞的生存、进展、迁移和耐药。BM 微环境的细胞成分和非细胞成分都在肿瘤进展微环境的产生中发挥作用^[13]。MM 细胞和 BM 微环境之间的相互作用导致大量细胞因子和生长因子的分泌，这些可溶性因子激活细胞内信号，调节恶性细胞的生长、增殖、迁移和耐药性。内皮细胞、巨噬细胞、基质细

胞和 BM 微环境中的其他成分参与血管壁龛的形成，促进 MM 细胞的增殖和存活，并保护它们免受抗骨髓瘤药物的侵害^[14]。

4 治疗复发性多发性骨髓瘤的新药物

目前有许多新的药物可用于治疗复发性多发性骨髓瘤，包括最近批准的药物，如第二代和第三代蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体和 CART 细胞等，但也有新的靶向药物正在积极研究中。

4.1 蛋白酶体抑制剂

蛋白酶体通过泛素-蛋白酶体途径调节蛋白质分解代谢。其中由第 48 位赖氨酸残基连接的泛素靶向几种旨在被破坏的蛋白质。具有赖氨酸 48 连接的遍在蛋白链的蛋白质在组成型蛋白酶体复合物中发出破坏信号^[15]。20S 蛋白酶体核心是降解去泛素化蛋白和释放寡肽的重要催化位点。当蛋白酶体功能被抑制时，细胞内的蛋白质在细胞质中积累，导致内质网应激增加，破坏细胞周期信号，激活凋亡通路^[16]。蛋白酶体抑制剂 (PI) 可抑制 NF- κ B 抑制剂的降解，从而阻断疾病的进展^[17]。硼替佐米 (BTZ) 是自 2003 年以来已获得 FDA 批准的一流 PI，基于 BTZ 的方案一直是 MM 的一线基石选择。BTZ 直接导致细胞凋亡，使 NF- κ B 通路失活，抑制 IL-6 和 IGF-1 的产生，并阻止骨髓瘤细胞对 BM 微环境的粘附^[18]。在临床试验中，以 BTZ 为基础的方案取得了很高的超所有反应率 (ORR)，延长中位无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)^[19]。

4.2 免疫调节剂

有报道称免疫调节剂 (IMiDs) 以小脑泛素连接酶为靶点，导致 Ikaros 家族锌指蛋白 1 (IKZF1) 和 3 (IKZF3) 的降解，从而下调下游靶点包括 IRF4.84 的表达。此外，IMiDs 还被证明可以减少 IL-6 和 IL-16 的产生，增加 IL-2，干扰 BMSCs 和 MM 细胞之间的相互作用，发挥抗肿瘤和免疫调节作用^[8]。沙利度胺是第一个用于 MM 的 IMiD，现在该药物仍然是与 BTZ、美法仑和地塞米松联合使用的几种方案的成员。在一项随机的 3 期研究中，患者接受沙利度胺和地塞米松 (Td) 方案，单独或与 BTZ (VTd) 一起使用，然后进行 VTd 或 Td 巩固治疗，VTd 组的 10 年 PFS 为 34%，Td 组为 17%^[20]。第二代 IMiD：来那度胺，在 T 细胞的共刺激中具有有效的免疫调节作用^[21]。患者应用来那度胺和地塞米松治疗，其完全或部分缓解率为 60.2%^[8]。对于来那度胺难治性患者，泊马度胺是一个合适的选择。泊马度胺与低剂量地塞米松对既往接受过两种以上治疗的骨髓瘤患者有效，中位 PFS 和 OS 分别为 4.2 个月和 16.5 个月，ORR 为 33%^[22]。有研究评估了环磷酰胺、泊马度胺和地塞米松方案的安全性和有效性，三联组的中位 PFS 为 9.5 个月，ORR 为 64.7%，这种联合治疗显示出优于泊马度胺和地塞米松方案的疗效^[23]。

4.3 单克隆抗体

CD38 是一种糖蛋白,起细胞外酶的作用。它与细胞粘附和细胞因子分泌有关,并在 MM 细胞上高度表达,使其成为一个潜在的靶点^[24]。例如,达雷妥尤单抗(Daratumumab, DARA)是一种与 CD38.101 结合的免疫球蛋白 G1 kappa 单抗^[25]。DARA 靶向独特的 CD38 表位并通过多种机制发挥作用,包括直接 Fc 受体介导的交联、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性细胞介导的吞噬作用和补体依赖性细胞毒,当 DARA 与 CD38 的独特表位结合时,抗体被定位以促进补体激活的最佳相互作用^[26]。SIRIUS 临床试验^[27]表明,无论 RRMM 患者曾接受过几种治疗方案还是是否接受过 IMiD 或 PI 等药物治疗,在加用 DARA 后均可明显改善患者的 ORR 和 PFS,并提出其对于首次复发的患者具有更大的益处。两项单一疗法研究的汇总分析显示 ORR 为 31.1%,完全缓解(CR)为 4.7%,中位缓解持续时间(mDOR)为 7.6 个月,PFS 为 4.0 个月,而 PFS 患者的接受 16mg/kg 达雷妥尤单抗治疗的 OS 为 20.1 个月。Isatuximab 是另一种与 CD38 结合并靶向与 DARA 不同的氨基酸序列的抗体。虽然 DARA 占据了此类药物的大部分市场份额,但 Isatuximab 提供了几个独特的方面,包括可能涉及更直接的骨髓瘤细胞抑制和杀死和减少对交联和免疫效应细胞的依赖,以及来自关键试验的亚组数据显示在肾功能不全、高危细胞遗传学和老年人群中的显著疗效^[28]。Isatuximab 单药治疗 RRMM 患者的 ORR 为 23.9%,与地塞米松联合使用时,ORR 为 43.6%^[29]。有研究表明,Isatuximab 和来那度胺之间的协同作用可以重新获得来那度胺难治性患者的反应^[28]。艾沙妥昔单抗加泊马度胺和地塞米松 ORR 为 62%,中位缓解持续时间为 18.7 个月,中位 PFS 为 17.6 个月^[29]。Isatuximab 已成为该人群管理的重要新治疗选择。Elotuzumab(Elo)是 IgG1 类的人源化单克隆抗体,与信号淋巴细胞活化分子家族成员 7(SLAMF7)结合,后者在 NK 细胞和骨髓瘤细胞中表达^[30]。Elo 已被证明通过下调靶点表达和诱导 NK 细胞介导的抗体依赖性细胞毒性来消除骨髓瘤细胞^[31]。Elo 单一疗法虽然安全,但不足以引发 RRMM 患者的反应,Elo 联合硼替佐米 ORR 为 48%,PFS 时间为 9.46 个月;Elo 与沙利度胺/地塞米松 PFS 中位数为 3.9 个月,中位总生存期为 16.3 个月^[31]。

4.4 CAR T 细胞疗法

CAR T 细胞已成为一种极具前景的癌症治疗新方法。嵌合抗原受体(CAR)是重组分子,由通常源自抗体序列的抗原识别结构域、跨膜结构域和 CD3z 的细胞内 T 细胞激活结构域组成^[32]。美国食品药品协会(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)最近批准了靶向 CD19 的 CAR T 细胞疗法用于治疗复发难治性急性 B 淋巴细胞白血病和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤^[33]。靶向 B 细胞成熟抗(BCMA)是一种跨膜糖蛋白,是肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族的成员,优先在

MM 的成熟细胞和浆细胞上表达,对浆细胞的长期存活起重要作用^[33]。表面 BCMA 的数量随着疾病的进展而增加。由于定位于浆细胞并且几乎没有其他细胞类型的表达,BCMA 可以代表 MM 特异性细胞疗法的理想靶点^[34]。多项研究对 RRMM 患者施用了靶向 CD19、kappa 轻链和 BCMA 的 CAR T 细胞疗法,结果表明单一 BCMA 靶向 CAR T 细胞比非靶向 CAR T 细胞更有效。单独使用 BCMA 靶点的 CAR T 细胞疗法的总体缓解率(ORR)为 82%,而非 BCMA 疗法的 ORR 为 43%^[35]。

4.5 免疫疗法

免疫疗法一直是肿瘤治疗的有力策略。这种方法可能是恢复免疫平衡和持久控制骨髓瘤的关键。除了单克隆抗体和 CAR T 细胞疗法之外,双特异性 T 细胞接合剂已被引入临床前研究和临床试验^[36]。AMG-420 是一种双特异性 T 细胞接合剂,可与靶细胞上的 BCMA 结合,导致 T 细胞介导的裂解。首次人体研究显示 ORR 为 70%,同时需要持续输注。Teclistamab 是一种人源化双特异性抗体,可与 BCMA 和 CD3 结合,并在 1 期研究中显示出有希望的疗效和持久反应^[37]。在免疫治疗领域,基于药物偶联抗体(ADC)的新模型已被开发和测试并用于多发性骨髓瘤^[38]。ADC 是一类新型药物,由三个要素组成:肿瘤特异性单克隆抗体(mAb)、称为有效负载的细胞毒性分子以及连接它们的专用化学接头。抗体识别并结合肿瘤细胞上的抗原,复合物被内化,结合的细胞毒性分子被释放,产生细胞毒性和细胞死亡^[39]。目前在临床实践中使用的缀合抗体是 Belantamab mafodot,其是一种药物-抗体偶联物,含有的 belantamab,是一种通过重组 DNA 技术在哺乳动物(中国仓鼠卵巢)细胞系中产生的人源化单克隆 IgG1k 抗体,Belantamab mafodotin 于 2020 年 8 月获得 FDA 和 EMA 批准,被指定作为一种单一疗法,用于治疗已接受过至少四种既往治疗且其疾病对至少一种蛋白酶体抑制剂并在最后一次治疗期间显示出疾病进展,在一项研究中,ORR 为 32%,临床获益率为 36%,中位缓解持续时间为 11 个月^[39]。其最常见的不良事件包括贫血、角膜病变和血小板减少症。随着越来越多的药物获得批准,需要更多的研究将这些策略与现有疗法适当地结合起来,并减少与治疗相关的毒性^[40]。

5 结语

通过对 MM 的生物学发育、分子异常和 BM 微环境的进一步了解,可以对患者进行有效的治疗和管理。到目前为止,随着大量治疗药物的出现,MM 患者的生存率有所提高。

在 MM 中使用 mAb 的新方法继续扩大了 MM 患者的治疗选择。CD38 的发现以及对其受体和酶功能的了解,引发了多种治疗性抗 CD38 抗体的开发。下一代 PI, IMiDs, 单抗, CAR t 细胞疗法和新制剂是有利的进展,而造血干细胞仍然是管理的基石。除了目前采用的方法外,还应考虑药物递送

策略。纳米药物可以改善常规药物的药动学和药效学特性。纳米平台装载细胞毒性药物和 PI，实现了药物控释、延长循环和降低全身毒性。

尽管免疫治疗多发性骨髓瘤的历史很长，但为了实现其真正的承诺，仍有大量的工作要做。沙利度胺类似物、蛋白酶抑制剂和 CD38 靶向的单克隆抗体构成了现代骨髓瘤治疗的支柱，所有这些都重要的免疫介导作用机制，并显著改善了患者的预后。越来越多的新单克隆抗体、t 细胞接合剂和细胞疗法正迅速走向临床。它们有很大的潜力克服构成基因组异质性、持续的 DNA 损伤和克隆进化，通过实现最小限度的残留疾病负性和恢复宿主抗骨髓瘤免疫来克服疾病复发的基础。这些药物的最佳时机和排序以最大化疗效为首要目标是治愈，这是定义骨髓瘤研究未来十年的关键问题。

参考文献

- [1] Rajkumar S V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2022 Aug;97(8):1086-1107.
- [2] Padala S A, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma[J]. *Med Sci(Basel)*, 2021,Jan 20;9(1):3.
- [3] huyan B, Padhi S, Das P K, et al. Hypercalcemia (C), renal dysfunction (R), anemia (A), and lytic bone lesion(B)(CRAB) as presenting features in non myelomatous malignancies: A case report and review of the literature[J]. *Int J Lab Hematol*, 2022 Oct;44(5):e198-e203.
- [4] Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong K L. Multiple myeloma[J]. *Lancet*, 2021 Jan 30;397(10272):410-427.
- [5] Dao A, McDonald MM, Savage PB, et al. Preventing osteolytic lesions and osteomyelitis in multiple myeloma[J]. *J Bone Oncol*. 2022 Oct 28;37:100460.
- [6] anaroni C, Yee A J, Raje N S. Myeloma and Bone Disease[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017 Oct;15(5):483-498.
- [7] Cowan A J, Green D J, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review[J]. *JAMA* .2022 Feb 1;327(5):464-477.
- [8] Yang P, Qu Y, Wang M, et al. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma[J]. *MedComm (2020)*, 2022 Jun 2;3(2):e146.
- [9] Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2017 Aug;33(3):225-236.
- [10] Neuse C J, Lomas O C, Schliemann C, et al. Genome instability in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2020 Nov;34(11):2887-2897.
- [11] Goldman-Mazur S, Jurczynszyn A, Castillo J J, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2020 May;95(5):503-509.
- [12] Vrábel D, Pour L, Ševčíková S. The impact of NF- κ B signaling on pathogenesis and current treatment strategies in multiple myeloma[J]. *Blood Rev*, 2019 Mar;34:56-66.
- [13] Ho M, Xiao A, Yi D, et al. Treating Multiple Myeloma in the Context of the Bone Marrow Microenvironment[J]. *Curr Oncol*, 2022 Nov 21;29(11):8975-9005.
- [14] Ria R, Vacca A. Bone Marrow Stromal Cells-Induced Drug Resistance in Multiple Myeloma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020 Jan 17;21(2):613.
- [15] Gavriatopoulou M, Malandrakis P, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Nonselective proteasome inhibitors in multiple myeloma and future perspectives[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022 Feb;23(3):335-347.
- [16] Manasanch E E, Orlowski R Z. Proteasome inhibitors in cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017 Jul;14(7):417-433.
- [17] Albornoz N, Bustamante H, Soza A, et al. Cellular Responses to Proteasome Inhibition: Molecular Mechanisms and Beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2019 Jul 10;20(14):3379.
- [18] Narayanan S, Cai C Y, Assaraf Y G, et al. Targeting the ubiquitin-proteasome pathway to overcome anti-cancer drug resistance[J]. *Drug Resist Updat*, 2020 Jan;48:100663.
- [19] Ito S. Proteasome Inhibitors for the Treatment of Multiple Myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020 Jan 22;12(2):265.
- [20] Asatsuma-Okumura T, Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of cereblon-based drugs[J]. *Pharmacol Ther*, 2019 Oct;202:132-139.
- [21] Tacchetti P, Pantani L, Patriarca F, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study[J]. *Lancet Haematol*, 2020 Dec;7(12):e861-e873.
- [22] Richardson P G, Siegel D S, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study[J]. *Blood*, 2014 Mar 20;123(12):1826-1832.
- [23] Baz R C, Martin T G 3rd, Lin H Y, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma[J]. *Blood*, 2016 May 26;127(21):2561-2568.
- [24] Morandi F, Airoidi I, Marimpietri D, et al. CD38, a Receptor with Multifunctional Activities: From Modulatory Functions on Regulatory Cell Subsets and Extracellular Vesicles, to a Target for Therapeutic Strategies[J]. *Cells*, 2019 Nov 27;8(12):1527.
- [25] Bonello F, D' Agostino M, Moscvin M, et al. CD38 as an immunotherapeutic target in multiple myeloma[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018 Dec;18(12):1209-1221.
- [26] Hill E Morrison C, Kazandjian D. Daratumumab: A review of

- current indications and future directions[J]. *Semin Oncol*, 2022 Feb;49(1):48-59.
- [27] Lonial S, Weiss B M, Usmani S Z, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016 Apr 9;387(10027):1551-1560.
- [28] Goldsmith S R, Liu L, Covut F. Isatuximab for the treatment of multiple myeloma[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2021 Nov;57(11):665-675.
- [29] Moreau P, Dimopoulos M A, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371.
- [30] Grosicki S, Bednarczyk M, Barchnicka A, et al. Elotuzumab in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *Future Oncol*, 2021 May;17(13):1581-1591.
- [31] Passey C, Sheng J, Mora J, et al. The Clinical Pharmacology of Elotuzumab[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018 Mar;57(3):297-313.
- [32] Ohmine K, Uchibori R. Novel immunotherapies in multiple myeloma[J]. *Int J Hematol*, 2022 Jun;115(6):799-810.
- [33] Maude S L, Laetsch T W, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018 Feb 1;378(5):439-448.
- [34] Martino M, Canale F A, Alati C, et al. CART-Cell Therapy: Recent Advances and New Evidence in Multiple Myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021 May 27;13(11):2639.
- [35] Yang Q, Li X, Zhang F, et al. Efficacy and Safety of CAR-T Therapy for Relapse or Refractory Multiple Myeloma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Med Sci*, 2021 Feb 18;18(8):1786-1797.
- [36] Yu W D, Sun G Li J, et al. Mechanisms and therapeutic potentials of cancer immunotherapy in combination with radiotherapy and/or chemotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2019 Jun 28;452:66-70.
- [37] Topp M S, Duell J, Zugmaier G, et al. Anti-B-Cell Maturation Antigen BiTE Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2020 Mar 10;38(8):775-783.
- [38] Lopes R, Ferreira B V, Caetano J, et al. Boosting Immunity against Multiple Myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021 Mar 11;13(6):1221.
- [39] De Luca F, Allegra A, Di Chio C, et al. Monoclonal Antibodies: The Greatest Resource to Treat Multiple Myeloma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023 Feb 5;24(4):3136.
- [40] Lonial S, Lee H C, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020 Feb;21(2):207-221.